

67-72-59/1

08.10.2020

### Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Ониська Михайла Юрійовича**

*“Електрофільна гетероциклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів в синтезі поліядерних гетероциклічних систем”*, подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю

02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційна робота Ониська М.Ю. стосується важливого аспекту органічного синтезу – пошуку нових сфер застосування відомих синтетичних підходів. Таким інструментом у цій роботі є електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація (ЕВЦ) гетероциклів із замісником, що містить подвійний чи потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Відомо, що за допомогою цієї реакції можна конструювати гетероциклічні системи різних типів. Межі застосування цього синтетичного підходу в останні роки значно розширені зусиллями кількох наукових груп, але далеко не вичерпані.

Дисертант досліджував реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації азинів, з алкенільними чи алкінільними фрагментами з метою анелювання п'яти- чи шестичленних гетероциклів до базової структури. Анелювання додаткового циклу до азинів розширює межі використання функціоналізованих поліядерних гетероциклічних систем. Важливими аспектами реакцій ЕВЦ алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів під дією галогеновмісних електрофільних агентів є з'ясування регіо- та стереоселективності процесу, визначення впливу структурних особливостей реагентів, розчинників та інших факторів на перебіг реакцій. Це дає змогу зрозуміти природу досліджуваних процесів, обґрунтувати механізми ЕВЦ та ефективно застосовувати такий синтетичний підхід для практичних цілей. Саме цьому присвячена дисертаційна робота Ониська М.Ю., що й обумовлює її *актуальність*. Варто відзначити також значний синтетичний потенціал одержаних сполук для конструювання біоактивних молекул.

Мета та конкретні завдання роботи сформульовані добре. Дисертаційна робота Ониська М.Ю. виконана у руслі наукової тематики

кафедри органічної хімії Ужгородського національного університету і є складовою держбюджетних тем цієї кафедри.

*Наукова новизна* результатів полягає, у першу чергу, у встановленні регіонаправленості реакцій електрофільної гетероциклізації S(O,N,Se)-аліл- (металіл-, 2-метилбут-2-еніл-, кротоніл-, цинаміл-, пропаргіл-) похідних азинів (піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-*d*]- та піразоло[4,3-*d*]-піримідинів, тієно[2,3-*d*]піримідинів, хінолінів) під дією галогенів, тетрагалогенідів селену і телуру, арилтелуртригалогенідів та у з'ясуванні впливу структурних факторів і реакційних умов на перебіг циклізацій.

Зроблено вагомий внесок у хімію селено- та телурурганічних сполук.

Автор з'ясував, що взаємодія S(O,N,Se)-алкеніл-(алкініл)азинів (піразоло[3,4-*d*]- та піразоло[4,3-*d*]-піримідинів, хінолінів, хіназолінів) з галогенами проходить з анелюванням тіа(окса, селена)золінового чи тіа(окса, селена)зинового циклів, залежно від природи замісника біля термінального атома вуглецю та положення алкенільного замісника у гетероциклі.

Показано, що циклізація алілтїозаміщених піразоло[3,4-*d*]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з ендо- та екзоциклічним атомом селену, а регіоселективність процесу залежить від полярності розчинника та природи алкенільного фрагмента.

Вперше показано, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду телуртетрагалогенідами проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

Виявлено загальмоване обертання фенільного ядра у тіазолінопіразоло[3,4-*d*]піримідиній тригалогенідах, обумовлене впливом тригалогенідного аніона, що веде до анізохронності сигналів ЯМР протонів в *орто*- та *мета*-положеннях та  $^{13}\text{C}$  N-фенільного замісника.

Встановлено, що електрофільна циклізація 2-алілтїозаміщених піразоло[3,4-*d*]- та піразоло[4,3-*d*]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з ендо- та екзоциклічним атомом селену, а регіоселективність процесу залежить від полярності розчинника та замісника у положенні 1 піразолу.

Знайдено закономірності електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 2-S-алкенільних піримідин-4-онів під дією 4-алкоксифеніл-телуротрихлоридів і доведено, що напрям реакції залежить від замісника у положенні 3 піримідинового кільця.

*Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірність.* Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і є обґрунтованими. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, підтверджували спектральними методами, елементним аналізом, рентгеноструктурними дослідженнями. Okремо відзначу вдале і широке застосування у роботі гомоядерної кореляційної спектроскопії COSY, ядерної спектроскопії з ефектом Оверхаузера (NOESY), гетероядерної кореляційної спектроскопії (HSQC, HMBC).

Усі наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях, доказі будови нових сполук, логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними.

*Практичним доробком* дисертаційної роботи слід вважати внесок у розвиток синтетичної органічної хімії. Зокрема, дисертант розробив препаративні методи синтезу нових похідних азинів з анельованими тіазольним, селеназольним, тіазиновим, селеназиновим, тіаселеназиновим циклами ангулярної та лінійної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації. Ці результати є підґрунтям для пошуку та синтезу нових біологічно активних речовин. Проведено також біологічні дослідження отриманих сполук і виявлено, що низка синтезованих галогено- та телуровмісних гетероциклів виявляють бактерицидну, протигрибкову та протималярійну активність.

*Структура дисертації.* Дисертація побудована традиційно для робіт з органічної хімії. Вона викладена на 417 сторінках і складається із анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів з описом, обговоренням та

інтерпретацією власних експериментальних досліджень, висновків та списку використаних літературних джерел (401 найменування).

У першому розділі (огляд літератури) автор навів літературні дані, що стосуються реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених похідних азинів. Наведені дані свідчать про актуальність тематики.

У другому, основному, розділі обговорюються результати дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації S(Se,O,N)-алкенільних та алкінільних похідних азинів під дією галогенів, халькогенгалогенідів та арилтелуртригалогенідів.

Автор встановив закономірності анелювання азотовмісного гетероциклу до остова азину чи діазину у реакціях електрофільної гетероциклізації під дією галогенів, залежно від наявності і природи замісника в алільному фрагменті алкенільних похідних азинів, положення алкенільного замісника. Показано, що при галоциклізації термінально незаміщених алкенілтіо(оксо, аміно, селено)азинів з високими виходами утворюються тригалогеніди тiazолоазинів. Натомість, за наявності фенільного чи метильного замісника в алілі змінюється напрямок циклізації і утворюються тiazиноазиній тригалогеніди. Запропоновано ймовірні механізми перебігу реакцій циклізації. Показано, що вплив природи екзоциклічного халькогену в азині на регіонаправленість процесу електрофільної циклізації є незначним.

Знайдено, що галогеноциклізація пропаргільних тіо-, оксо- та селеноетерів азинів відбувається регіо- та стереоселективно і залежить від замісників в азині. З метою пошуку нових потенційно біологічно активних сполук з піразолопіримідиновим, хіноліновим та хіназоліновим циклом автор дослідив взаємодію тіо- та селеноетерів азинів з тетрагалогенідами селену і телуру. Встановлено, що циклізація алілтіозаміщених піразоло[3,4-d]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з ендо- та екзоциклічним атомом селену. Процес телуроіндукованої електрофільної циклізації алільних та пропаргільних тіо(селено)етерів є

регіоселективним; при цьому утворюються біологічно активні телуровмісні тіазоло(селеназоло)хіноліни. Виявлено, що у телуроіндукованій циклізації N-алкенільних 2(6)-тіоксодіазинів 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами регіоселективно утворюються лінійно конденсовані тіазоліновмісні гетероцикли піримідинового ряду.

У третьому розділі викладено результати експериментальних біологічних досліджень, які вказали на доцільність синтезу поліядерних азинів методом електрофільної гетероциклізації з метою одержання біоперспективних гетероциклічних сполук, що володіють протимікробними, протигрибковими та протималярійними властивостями. На основі первинного мікробіологічного скринінгу синтезованих речовин виявлено сполуки-лідери з високим рівнем антибактеріальної та антикандидозної активності. Знайдені антиплазмолітична та протигрибкова активність низки арилтелуровмісних гетероциклів піримідинового ряду.

У четвертому розділі описано методики синтезів і характеристики сполук. Їхня будова доведена спектральними даними. Отож, теоретичні висновки підтверджені синтетичними дослідженнями і адекватно відображають одержані результати.

За обсягом та якістю досліджень ця робота відповідає рівню докторської дисертації.

*Повнота опублікування* результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Основні положення дисертаційної роботи достатньо ґрунтовно висвітлено у 28 статтях у наукових фахових виданнях України, 11 статтях у наукових періодичних виданнях інших держав, 2 патентах України.

*Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.*

*Зауваження:*

- Літературний огляд досить повно охоплює роботи, що стосуються дисертаційного дослідження, але подекуди бракує аналітичних узагальнень автора.

- У пункті 2.1.1.2 йдеться про те, що автор використав бром як циклізуючий агент, на відміну від йоду, який використовували раніше для аналогічних циклізацій. Але у ході подальшого викладу немає порівняння результатів.
- У підрозділі 2.1 варто було приділити більше уваги механізму циклізацій з метою обґрунтування напрямів перебігу реакцій.
- При аналізі регіонаправленості циклізації 2-заміщених хінолін-3-карбальдегідів дисертант відзначає, що про S-алкілювання свідчить сигнал при 32.08 м.ч. у спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  (сполука 2.157, рис. 2.43). Але це твердження не обґрунтовується.
- У кінці підрозділу 2.2.1 (стор. 179) йдеться про селективність електрофільної циклізації S-алкенілзаміщених піразолопіримідинів, що не узгоджується з наведеними тут результатами.
- Для докладнішого з'ясування регіонаправленості циклізації та реакційної здатності потенційних центрів піразолопіримідинонів 2.78–2.80 варто було випробувати у цій реакції сполуку без замісника у положенні 1 ( $(\text{R}^2=\text{H})$ ).
- Чому в електрофільній гетероциклізації 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних азинів під дією арилтелуртригалогенідів використовували саме *пара*-алкоксифенілтригалогеніди?
- Рисунки спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  сполук 2.192 і 2.193 наведено у дисертації, але практично не коментуються. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 2.117 (рис. 2.17) сигнал при 3.52 м.ч. не слід трактувати як дублет, позаяк це погано розділений дублет дублетів. Сигнал при 4.31 м.ч. у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 2.5 є кваттетом, а не дублетом дублетів. В експериментальній частині не у всіх описах спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  наведено константи спінової взаємодії.
- У роботі є граматичні помилки, описки, невдалі формулювання (наприклад: «біля термінального карбону аліла» (стор. 165), осад

відфільтровують, а не фільтрують (стор. 247). У формулі сполук 2.125–2.128 (стор. 140) пропущено замісник R.

Наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.

Вважаю, що за актуальністю та новизною одержаних результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота “Електрофільна гетероциклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів в синтезі поліядерних гетероциклічних систем” відповідає вимогам до докторських дисертацій, визначених “Порядком присудження наукових ступенів”, а її автор, Онисько Михайло Юрійович, заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри органічної хімії  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка,  
доктор хімічних наук, професор



М.Д. Обушак

Підпис М.Д. Обушака засвідчую:  
декан хімічного факультету  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка,  
доцент



Г.С. Дмитрів